

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 D 307/66

①9 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

C 07 D 333/36

A 61 K 31/34

A 61 K 31/38

A 61 K 31/395

C 07 D 207/50

C 07 D 277/38



Behördeneigentum

DT 26 25 242 A 1

⑪

Offenlegungsschrift **26 25 242**

⑫

Aktenzeichen:

P 26 25 242.6

⑬

Anmeldetag:

4. 6. 76

⑭

Offenlegungstag:

23. 12. 76

⑮

Unionspriorität:

⑮ ⑯ ⑰

5. 6. 75 Großbritannien 24223-75

⑱

Bezeichnung:

Heteroarylverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende pharmazeutische Mittel

⑲

Anmelder:

Lilly Industries Ltd., London

⑳

Vertreter:

Redies, F., Dr.-Ing. Dr.jur.; Redies, B., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;
Türk, D., Dr.; Gille, Ch., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte, 4000 Düsseldorf

㉑

Erfinder:

Evans, Delme, Chalfont St. Peter, Buckinghamshire;
Jolley, Michael Ralph John, Little Sandhurst, Camberley;
Ross, William James, Lightwater; Swann, Brian Picton, Camberley;
Surrey (Großbritannien)

DT 26 25 242 A 1

50 341 - Dr.T

Anmelder: Lilly Industries Limited
Henrietta House, Henrietta Place,
London W.1 / England

Heteroarylverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung
und sie enthaltende pharmazeutische Mittel

Die Erfindung betrifft neue heterocyclische Verbindungen, sie betrifft insbesondere neue 5-gliedrige Heteroarylverbindungen, die durch eine Acylaminogruppe substituiert sind, die für die Behandlung von akuten Hypersensibilitätszuständen und/oder als Zwischenprodukte für die Herstellung solcher aktiver Verbindungen verwendet werden können, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie sie enthaltende pharmazeutische Mittel, die für die Behandlung von Tieren und Menschen verwendet werden können, bei der eine wirksame Dosis der erfindungsgemäßen Verbindung(en) oder der sie enthaltenden pharmazeutischen Mittel verabreicht wird.

In den japanischen Patentschriften 90 450 58 und 40 163 61, in der belgischen Patentschrift 767 244, in der niederländischen Patentschrift 71 06 324 sowie in der französischen Patentschrift 1 585 075 sind bereits bestimmte Acylaminothiophene beschrieben und in der belgischen Patentschrift 819 088 sind eine Reihe von Acylaminopyrrolen beschrieben. Diese bekannten Thiophene oder Pyrrole stellen jedoch, wie darin angegeben ist, Zwischenprodukte dar oder können beispielsweise als herbicide, antiinflammatorische, antipyretische Mittel und dgl. verwendet werden und sind daher grundverschieden von den erfindungsgemäßen neuen Verbindungen, die, wie gefunden wurde, eine Antiallergie-Wirksamkeit (Aktivität) aufweisen.

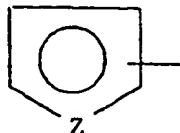
Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um neue Heteroarylderivate der allgemeinen Formel



worin bedeuten:

Ar einen gegebenenfalls substituierten Heteroarylkern bzw. -ring der Formel

(II)



worin Z ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel -NR- darstellt, worin R Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl-C₁₋₄-alkyl bedeutet,

R₁ C₁₋₁₀-Alkyl, C₃₋₆-Alkenyl, C₃₋₆-Alkinyl, C₂₋₆-Alkoxyalkyl, C₂₋₆-Carboxyalkyl, C₁₋₆-Halogenalkyl, C₃₋₁₀-

Cycloalkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{1-6} -alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{2-6} -alkenyl und

R^2 C_{1-8} -Alkyl, C_{1-6} -Halogenalkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{3-10} -Cycloalkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{1-6} -alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{2-6} -alkenyl

oder R^1 und R^2 gemeinsam einen Lactamring mit 5 bis 7 Ringatomen,

mit der Maßgabe, daß dann,

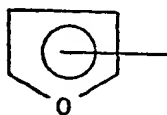
- a) wenn Z -NR- bedeutet, die Acylaminogruppe in der 3-Stellung des Heteroarylkerns bzw. -ringes substituiert ist, R^1 C_{1-4} -Alkyl und R^2 C_{1-3} -Alkyl oder Phenyl darstellen, die 4-Stellung des Heteroarylkerns bzw. -ringes nicht durch eine C_{2-4} -Acylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Benzoylgruppe, eine C_{2-5} -Alkoxy-carbonylgruppe, eine Carboxylgruppe oder eine Carbamoylgruppe substituiert sein kann,
- b) wenn Z -S- bedeutet,
 - (i) der Heteroarylkern bzw. -ring nicht durch eine Ester-, Amid-, Carboxyl- oder Acylgruppe substituiert sein kann,
 - (ii) wenn der Heteroarylkern bzw. -ring unsubstituiert ist, R^2 nicht Methyl sein kann, wenn R^1 Methyl, Äthyl oder Benzyl darstellt.

Der Ar-Kern bzw. -Ring kann in irgendeiner/der drei verfügbaren Stellungen durch eine Gruppe substituiert sein, die ausgewählt wird aus Formyl, Hydroxy, C_{1-4} -Hydroxyalkyl, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl, C_{3-6} -Acyloxyalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder durch Halogen. Unter oder mehreren

"verfügbaren Stellungen" ist hier irgendeines (jedes) der drei Kohlenstoffatome in dem Heteroarylkern bzw. -ring zu verstehen, das nicht durch die Acylaminogruppe $-NR^1COR^2$ substituiert ist.

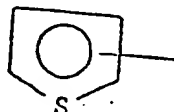
Die drei Systeme, die durch den Kern (Ring) der oben angegebenen Formel II dargestellt werden können, sind das Furansystem

(III)



das Thiophensystem

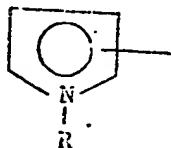
(IV)



und

das Pyrrolsystem

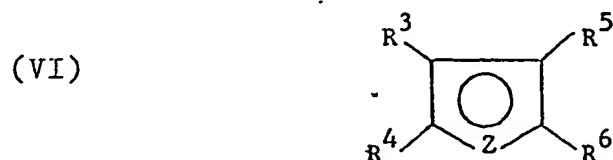
(V)



Obgleich sie vorstehend als unsubstituiert dargestellt sind, ist es für den Fachmann selbstverständlich, daß jeder der Kerne (Ringe) (II), (III), (IV) und (V) substituiert sein kann.

Die Acylaminogruppe $-NR^1COR^2$ kann an die 2- oder 3-Stellung des Heteroarylkerns bzw. -ringes gebunden sein; in den erfindungsgemäßen Pyrrolderivaten ist es jedoch bevorzugt, daß die Acylaminogruppe ein 3-Substituent ist.

Eine besonders bevorzugte Klasse von erfindungsgemäßen Verbindungen sind solche der allgemeinen Formel



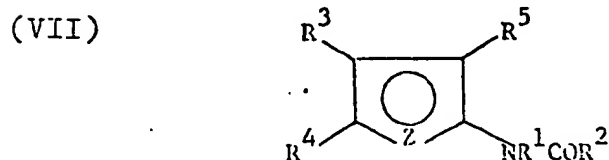
worin bedeuten:

einer der Reste R^5 und R^6 $-NR^1COR^2$ und der andere Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Hydroxyalkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{3-6} -Acyloxyalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl,

wobei R^1 C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Alkenyl, C_{2-6} -Alkoxyalkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{1-6} -alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{2-6} -alkenyl und R^2 C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Halogenalkyl, C_{3-6} -Alkenyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{1-6} -alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{3-6} -alkenyl oder R^1 und R^2 gemeinsam einen Lactamring mit 5 oder 6 Ringatomen bedeuten, und

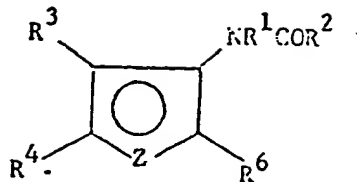
R^3 und R^4 unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Hydroxyalkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{3-6} -Acyloxyalkyl oder eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe.

Die Verbindungen der Formel VI können durch die folgenden Strukturformeln dargestellt werden:



und

(VIII)



Unter dem hier verwendeten Ausdruck "C₁₋₆-Alkyl" ist eine geradkettige (unverzweigte) oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Methyl, Äthyl, Isopropyl, n-Butyl, s-Butyl, Isobutyl, t-Butyl, n-Amyl, s-Amyl, n-Hexyl, 2-Äthylbutyl oder 4-Methylamyl, zu verstehen.

Unter dem hier verwendeten Ausdruck "C₁₋₄-Alkyl" ist in entsprechender Weise eine geradkettige (unverzweigte) oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Methyl, Äthyl, Isopropyl, n-Propyl, n-Butyl, Isobutyl, s-Butyl oder t-Butyl, zu verstehen. Unter den hier verwendeten Ausdrücken "C₁₋₄-Hydroxyalkyl" und "C₃₋₆-Acyloxyalkyl" sind die oben genannten C₁₋₄-Alkylgruppen zu verstehen, die durch eine Hydroxygruppe bzw. eine Acyloxygruppe substituiert sind. Unter den hier verwendeten Ausdrücken "C₂₋₆-Alkoxyalkyl" und "C₁₋₆-Halogenalkyl" sind die oben genannten C₁₋₆-Alkylgruppen zu verstehen, die durch eine Alkoxygruppe oder ein oder mehrere Halogenatome substituiert sind, wie z.B. Methoxyäthyl, Äthoxyäthyl, Äthoxybutyl, Dibrommethyl, Trifluormethyl, 1-Chloräthyl, 1,1-Dichloräthyl, 1-Jodbutyl oder Pentafluoräthyl.

Unter den hier verwendeten Ausdrücken "C₂₋₆-Alkynyl" und "C₃₋₆-Alkynyl" sind alicyclische Kohlenwasserstoffgruppen mit 2 bis 6 bzw. 3 bis 6 Kohlenstoffatomen zu verstehen, die eine -C≡C-Gruppe enthalten. Es sei jedoch darauf

hingewiesen, daß die $-C\equiv C-$ -Gruppe dem Stickstoffatom der Acylaminogruppe nicht direkt benachbart sein kann; in entsprechender Weise kann auch eine $-C=C-$ -Gruppe in einer C_{3-6} -Alkenylgruppe nicht direkt dem Stickstoffatom benachbart sein.

Unter dem hier verwendeten Ausdruck " C_{3-10} -Cycloalkyl" ist ein gesättigter Ring mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen in dem Ring, wie z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclooctyl oder Adamantyl, zu verstehen.

Unter dem hier verwendeten Ausdruck "gegebenenfalls substituiertes Phenyl" ist eine Phenylgruppe zu verstehen, die unsubstituiert ist oder substituiert ist durch eine oder mehrere Gruppen, welche die pharmakologische Aktivität (Wirksamkeit) der Verbindungen der Formel I nicht wesentlich verändern, wie z.B. Halogen-, Trifluormethyl-, Methyl-, Methoxy- oder Nitrogruppen. Unter dem hier verwendeten Ausdruck "gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{1-4} -Alkyl" ist ein durch die oben genannten Gruppen substituiertes Phenyl zu verstehen, das über eine C_{1-4} -Alkylenbrücke mit dem benachbarten (angrenzenden) Stickstoffatom verbunden ist. Unter dem hier verwendeten Ausdruck " C_{2-6} -Carboxyalkyl" ist eine C_{1-5} -Alkylgruppe zu verstehen, die durch eine Carbonsäuregruppe (Carboxylgruppe) substituiert ist. Beispiele für solche Gruppen sind Carboxymethyl, Carboxyäthyl, Carboxypropyl und Carboxybutyl.

Bevorzugte Klassen von Verbindungen, die unter die heterocyclischen Derivate der oben angegebenen allgemeinen Formel I fallen, sind solche, die eines oder mehrere der folgenden charakteristischen Merkmale aufweisen:

- A) Z bedeutet O oder S,
- B) Z bedeutet -NR-, worin R eine C₁₋₄-Alkylgruppe ist,
- C) R¹ bedeutet C₁₋₇-Alkyl, C₃₋₆-Alkenyl, C₃₋₆-Alkinyl oder gegebenenfalls durch Halogen oder Nitro substituiertes Benzyl,
- D) R¹ bedeutet C₂₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Alkenyl oder gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Benzyl,
- E) R¹ bedeutet C₃₋₆-Alkyl, C₃₋₄-Alkenyl oder Benzyl,
- F) R² bedeutet C₁₋₇-Alkyl, C₃₋₁₀-Cycloalkyl, Phenyl oder Benzyl,
- G) R² bedeutet C₁₋₇-Alkyl, C₃₋₅-Cycloalkyl oder Phenyl,
- H) R² bedeutet C₁₋₄-Alkyl,
- I) R² bedeutet C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₅-Cycloalkyl oder Phenyl,
- J) der Heteroarylkern bzw. -ring ist unsubstituiert oder einfach substituiert durch C₁₋₄-Alkyl oder Phenyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, Trifluormethyl oder C₁₋₃-Alkoxy,
- K) die Acylaminogruppe -NR¹COR² ist in der 2- oder 3-Stellung des Heteroarylkerns bzw. -ringes vorhanden und der Heteroarylkern bzw. -ring ist in der 5-Stellung substituiert durch C₁₋₄-Alkyl oder Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl oder C₁₋₃-Alkoxy substituiert ist,
- L) der Heteroarylkern bzw. -ring ist durch C₁₋₄-Alkyl oder Phenyl substituiert und
- M) der Heteroarylkern bzw. -ring ist unsubstituiert.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der oben angegebenen Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

a) ein Acylderivat der allgemeinen Formel alkyliert



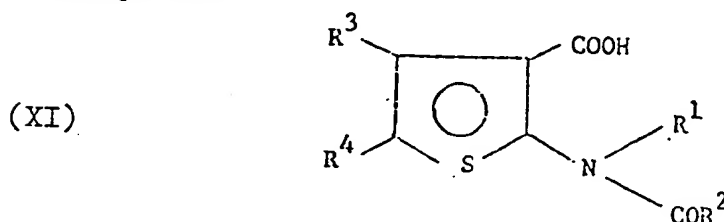
worin Ar und R² die oben angegebenen Bedeutungen haben,

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel acyliert



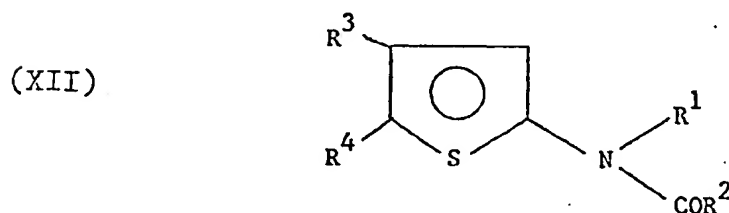
worin Ar und R¹ die oben angegebenen Bedeutungen haben,

c) die entsprechende Säure der allgemeinen Formel decarboxyliert



worin R¹, R², R³ und R⁴ die oben angegebenen Bedeutungen haben,

unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel



d) eine Verbindung der allgemeinen Formel

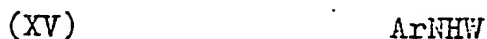


worin Y eine gut austretende (abspaltbare) Gruppe, wie z.B. Trichlormethyl, Tribrommethyl, Chlor oder Brom, bedeutet und Ar die oben angegebenen Bedeutungen hat, mit einem Derivat der allgemeinen Formel umgesetzt



worin M ein Metall der Gruppe IA oder IIA des Periodischen Systems der Elemente, insbesondere Natrium oder Lithium, bedeutet und R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder

e) eine Verbindung der allgemeinen Formel cyclisiert



worin Ar die oben angegebenen Bedeutungen hat und W $-CO(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCOQ'$ oder Cyclopropylcarbonyl bedeutet, wobei n eine ganze Zahl von 3 bis 5, Q eine gut austretende (abspaltbare) Gruppe, wie Halogen, Q' eine Gruppe, welche die benachbarte Carbonylgruppe für den nukleophilen Angriff aktiviert, wie Halogen, vorzugsweise Chlor, oder $-OR^8$ darstellen, worin R^8 Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl bedeutet, unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R^1 und R^2 einen Lactamring mit 5 bis 7 Atomen bilden.

Wenn Ar Pyrrolyl oder Furyl bedeutet, ist das Verfahren (a) stark bevorzugt, da Aminofurane und Aminopyrrole instabil sind, insbesondere durch Luft oxydiert werden können. Ihre Instabilität ist nämlich so groß, daß das Verfahren (b) nur auf Aminofurane und Aminopyrrole angewendet werden kann, die durch einen Elektronen ziehenden Rest in dem Ring, wie z.B. eine Estergruppe, stabilisiert sind. Aminothiophene sind stabiler; aber auch diese Amine sollten nur in Form ihrer Salze, z.B. in Form ihres Hydrochlorids und in Form ihrer Hydrochlorid/Zinn(IV)chlorid

Salze, acyliert werden.

Die Verbindungen der Formel IX können dadurch alkyliert werden, daß man das Amid in einem geeigneten inerten, wasserfreien, polaren Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, löst, dieses in ein Alkalimetallsalz davon überführt mit einem Alkalimetallhydrid, vorzugsweise Natriumhydrid, und anschließend das Salz mit einem Alkylierungsmittel der Formel R^1X umsetzt, worin X ein reaktionsfähiges Atom, wie z.B. ein Halogenatom, vorzugsweise Jod, oder eine reaktionsfähige Gruppe, wie z.B. eine Alkylsulfatgruppe, bedeutet. Natürlich können auch andere Alkylierungsmittel und Alkylierungsreaktionsbedingungen als die oben angegebenen angewendet werden, wobei die Art derselben für den Fachmann auf diesem Gebiet ohne weiteres ersichtlich ist.

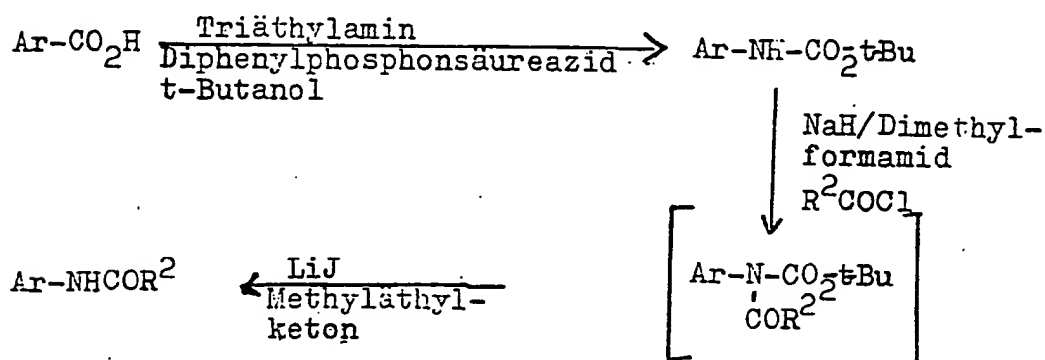
Die Acylierung der Verbindung der Formel X kann mit einem Säurehalogenid der Formel R^2CO-X^1 durchgeführt werden, worin X^1 Chlor oder Brom bedeutet und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen hat, in Gegenwart eines Protonenakzeptors, wie Pyridin oder Triäthylamin, in einem inerten Lösungsmittel, wie Benzol. Die Acylierung kann auch in der Weise durchgeführt werden, daß man das Aminoderivat der Formel X mit einem geeigneten Säureanhydrid der Formel $(R^2CO)_2O$ in einem inerten Lösungsmittel erhitzt. Es ist für den Fachmann ohne weiteres ersichtlich, daß auch die verschiedensten anderen Acylierungsbedingungen angewendet werden können (vgl. z.B. A.J. Beckwith "The Chemistry of Amides" 1971, Buehler und Pearson, "Survey of Organic Synthesis", 1970, Sandler und Karo, "Organic Functional Group Preparations", 1968, Fieser und Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", 1968, und dgl.).

Die Decarboxylierung der Säure der Formel XI kann in der Weise bewirkt werden, daß man die Säure allein oder in Gegenwart eines Lösungsmittels mit einem hohen Siedepunkt (z.B. Kollidin), vorzugsweise unter einer Inertgasatmosphäre, erhitzt.

Die Reaktion (d) kann in der Weise durchgeführt werden, daß man die Verbindungen der Formeln XIII und XIV in einem inerten Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie Kupfer, miteinander umsetzt.

Die Cyclisierung der Verbindung der Formel XV kann unter Verwendung einer nicht-nukleophilen Base durchgeführt werden, so kann beispielsweise die Cyclisierung eines ω -Halogenacylaminoderivats der Formel XV unter basischen Bedingungen in Gegenwart eines starken Protonenakzeptors, wie DBN (1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en) erzielt werden. Bei der Cyclisierung der Verbindung der Formel XV, worin W Cyclopropanyl bedeutet, erhält man Verbindungen der Formel I, worin R^1 und R^2 gemeinsam einen Lactamring mit 5 Ringatomen bilden.

Die Verbindungen der Formel IX, worin Z Sauerstoff bedeutet, können nach dem folgenden Reaktionsschema hergestellt werden:

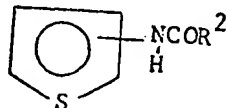


Säuren der Formel ArCO_2H sind bekannte Verbindungen oder können nach in der Literatur beschriebenen Verfahren aus leicht zugänglichen Ausgangsmaterialien hergestellt werden, vgl. z.B. "Journal of the Chemical Society", Perkin I (1973), 1766.

Die Verbindungen der Formel IX, worin Z Schwefel bedeutet, können nach dem vorstehend angegebenen Verfahren hergestellt werden, wobei man als Ausgangsmaterial die geeigneten S-Säuren verwendet, die in der Literatur bekannt sind, vgl. Compaigne, "Journal of the American Chemical Society", 1951, 73, 3812.

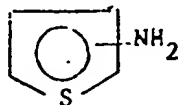
Alternativ können die Thiophenamide hergestellt werden durch Decarboxylierung der entsprechenden NH-Amide der allgemeinen Formel

(XVI)



worin eine der verfügbaren Stellungen, vorzugsweise eine Stellung benachbart zu der Acylaminogruppe, in dem Thiophenkern bzw. -ring durch eine Ester- oder Säuregruppe substituiert ist. Die Verbindungen der Formel XVI können aus den entsprechenden Aminen oder Salzen der allgemeinen Formel

(XVII)

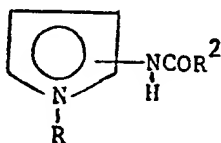


oder ihren Salzen durch Acylierung hergestellt werden, vgl. "J. Prakt. Chem.", 315, 539 (1973)).

Die Herstellung der Amine des Typs der Formel XVII ist in "Chemische Berichte", 1966, 99, 94, beschrieben. Es sei darauf hingewiesen, daß diese Amine durch die Elektronen ziehende Estergruppe stabilisiert sind.

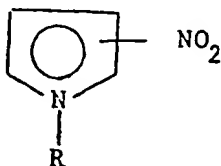
Pyrrole der allgemeinen Formel

(XVIII)



d.h. Verbindungen der Formel IX, worin Z -NR- bedeutet, können durch gleichzeitige Reduktion und Acylierung der entsprechenden Nitroderivate der allgemeinen Formel hergestellt werden:

(XIX)



Diese gleichzeitige Reduktion und Acylierung kann unter Verwendung von Wasserstoff über Platinoxid in Gegenwart eines Acylierungsmittels der Formel R^2COX durchgeführt werden.

Es sei darauf hingewiesen, daß in den Verbindungen der Formel XVI, XVII, XVIII und XIX die Substituenten, die gegebenenfalls vorhanden sein können, nicht angegeben sind.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Zwischenprodukte der allgemeinen Formel

(IX)



worin Ar Furyl oder Pyrrolyl bedeuten, jedoch mit der Maßgabe, daß Ar nicht 3-N-Methyl-pyrrolyl und R² nicht Methyl darstellen, sowie bestimmte neue Zwischenprodukte der Formel IX, worin Ar Thiophen bedeutet. Bei diesen Zwischenprodukten handelt es sich um neue Verbindungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I eignen sich für die prophylaktische und therapeutische Behandlung von akuten Hypersensibilitätserkrankungen, wie z.B. Asthma, und zur Milderung des Status asthmaticus. Die Verbindungen weisen eine geringe Toxizität auf.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen oder die sie enthaltenden erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel (Zubereitungen) können auf verschiedenen Wegen verabreicht werden und zu diesem Zweck können sie zu den verschiedensten Präparaten verarbeitet werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen oder pharmazeutischen Mittel können auf oralem und rektalem Wege, topisch, parenteral, z.B. durch Injektion und durch kontinuierliche oder diskontinuierliche intraarterielle Infusion, beispielsweise in Form von Tabletten, Pastillen, Sublingualtabletten, Sachets, Kachets, Elixieren, Suspensionen, Aerosolen, Salben, z.B. solchen, die 1 bis 10 Gew.-% des Wirkstoffes (der aktiven Verbindung) in einer geeigneten Unterlage enthalten, weichen und harten Gelatinekapseln, Suppositorien, Injektionslösungen und -suspensionen in physiologisch verträglichen Medien und in Form von steril verpackten Pulvern, die an einem Trägermaterial adsorbiert sind, zur Herstellung von Injektionslösungen, verabreicht werden. Für diesen Zweck können die pharmazeutischen Mittel zweckmäßig in einer Dosierungseinheitsform vorliegen, wobei vorzugsweise jede Dosierungseinheit 5 bis 500 mg (5,0 bis 50 mg im Falle der parenteralen Verabreichung, 5,0 bis 50 mg im Falle d r Inhala-

tion und 25 bis 500 mg im Falle der oralen oder rektalen Verabreichung) an erfindungsgemäßer Verbindung(en) der Formel I enthält. Es können Dosen von 0,5 bis 300 mg pro kg pro Tag, vorzugsweise von 0,5 bis 20 mg pro kg Wirkstoff (aktiver Komponente) verabreicht werden, wobei natürlich die jeweils verabreichte Menge der Verbindung(en) der Formel I von einem Arzt unter Berücksichtigung aller relevanten Umstände einschließlich des Zustandes des zu behandelnden Patienten, der Wahl der verabreichten Verbindung und der Wahl des Verabreichungsweges festgelegt wird, weshalb die vorliegende Erfindung keineswegs auf den vorstehend angegebenen bevorzugten Dosierungsbereich beschränkt ist.

Unter dem hier verwendeten Ausdruck "Dosierungseinheitsform" ist eine physikalisch diskrete Einheit zu verstehen, die eine Einzelmenge des Wirkstoffes (der aktiven Komponente), im allgemeinen in Mischung mit einem dafür geeigneten pharmazeutischen Verdünnungsmittel oder anderweitig in Kombination mit einem pharmazeutischen Träger, enthält, wobei die Menge des Wirkstoffes (der aktiven Komponente) so groß ist, daß für eine einzige therapeutische Verabreichung normalerweise eine oder mehrere Einheiten erforderlich sind, oder daß im Falle von unterteilbaren Einheiten, wie z.B. portionierten Tabletten, mindestens ein Bruchteil, beispielsweise die Hälfte oder ein Viertel, einer unterteilbaren Einheit für eine einzige therapeutische Verabreichung erforderlich ist.

Die einen weiteren Gegenstand der Erfindung bildenden pharmazeutischen Mittel (Zubereitungen) bestehen aus mindestens einer Verbindung der Formel I, die gegebenenfalls mit einem Träger gemischt oder durch einen Träger verdünnt oder in einen verdaubaren Träger in Form einer

Kapsel, in Form eines Sachets, Kachets, in Form von Papier oder eines anderen Behälters oder in einen entfernbaren Behälter, wie z.B. eine Ampulle, eingeschlossen oder eingekapselt ist (sind). Der Träger oder das Verdünnungsmittel kann ein festes, halbfestes oder flüssiges Material sein, das als Träger, Hilfsstoff oder Medium für die therapeutisch wirksame Substanz dient.

Beispiele für Verdünnungsmittel oder Träger, die in den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mitteln verwendet werden können, sind Lactose, Dextrose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Propylenglykol, flüssiges Paraffin, weißes weiches Paraffin, Kaolin, abgerauchtes Siliciumdioxid, mikrokristalline Cellulose, Calciumsilikat, Siliciumdioxid, Polyvinylpyrrolidin, Ketostearylalkohol, Stärke, modifizierte Stärken, Akaziengummi, Calciumphosphat, Kakaobutter, äthoxylierte Ester, Theobromaöl, Arachisöl, Alginate, Tragant, Gelatine, B.P.-Sirup, Methylcellulose, Polyoxyäthylensorbitanmonolaurat, Äthyllactat, Methyl- und Propylhydroxybenzoat, Sorbitantriöleat, Sorbitansesquiöleat und Oleylalkohol sowie Treibmittel, wie Trichlormonofluormethan, Dichlordifluormethan und Dichlortetrafluoräthan. Im Falle von Tabletten kann ein Gleitmittel eingesetzt werden, um das Haften und Kleben der gepulverten Komponenten in den Formen und an dem Prägestempel der Tablettenherstellungsvorrichtung zu verhindern. Für diesen Zweck kann beispielsweise Aluminium-, Magnesium- oder Calciumstearat, Talk oder Mineralöl verwendet werden.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein.

Beispiel 1tert-Butyl-2-furylcarbamat

56 g (0,5 Mol) 2-Furancarbonsäure wurden mit 70 ml (0,5 Mol) Triäthylamin und 100 ml tert.-Butylalkohol in 300 ml 1,2-Dichloräthan, das auf 0°C abgekühlt worden war, gemischt. Unter Rühren wurden langsam 108 ml (0,5 Mol) Diphenylphosphonsäureazid (diphenylphosphonic azide) zugegeben und die dabei erhaltene klare, blaß-strohgelb gefärbte Lösung wurde langsam in einem Ölbad (100 bis 110°C) erhitzt. Bei 65°C begann eine Gasbildung und sie wurde konstant und stark bei 80°C, wobei die Temperatur der Lösung schließlich auf 85°C anstieg. Nach 4 Stunden war die Gasbildung beendet und die bräunliche Lösung wurde in Eis/Wasser gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt und nacheinander mit einer n/10 Chlorwasserstoffsäurelösung, dann mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die gewaschene organische Phase wurde eingedampft (Rotationsverdampfer) unter Bildung eines bräunlichen Öls, das leicht kristallisierte. Das Produkt wurde aus Petroläther (Kp. 60 bis 80°C) umkristallisiert, wobei man 63,4 g der gewünschten Verbindung in Form von blaßgelben Kristallen erhielt, F. 96°C.

Beispiel 2N-(n-Butyl)-N-(fur-2-yl)-3-äthylbutanamid

27,5 g (0,15 Mol) des in Beispiel 1 erhaltenen tert.-Butylcarbamats wurden in 75 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und bei 0 bis 5°C zu einer Suspension von 7,2 g (0,15 Mol) Natriumhydrid (als 50 %ige Öldispersion) in 75 ml trockenem Tetrahydrofuran zugetropft. Nach Beendigung der Gasbildung wurde die Mischung auf -10°C abgekühlt und es wurden 20 g (0,15 Mol) Diäthylacetylchlorid in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran zugetropft. Die Temperatur wurde über einen Zeit-

raum von 1 1/4 Stunden auf Raumtemperatur ansteigen gelassen und die hellbraune Lösung wurde in Eis/Wasser gegossen. Nach dem Extrahieren bei pH 7 mit Dichlormethan wurde die organische Lösungsmittelphase eingedampft (Rotationsverdampfer) unter Bildung eines hellbraunen Öls, das in 150 ml Methyläthylketon gelöst und 2 1/2 bis 3 Stunden lang auf einem Wasserdampfbad mit 20 g (0,15 Mol) wasserfreiem Lithiumjodid schwach unter Rückfluß erhitzt wurde. Die braune Lösung wurde eingedampft (Rotationsverdampfer), um das Methyläthylketon zu entfernen, dann wurde sie in Wasser gegossen und bei pH 2 mit Benzol extrahiert. Der Benzolextrakt wurde nacheinander mit einer gesättigten Kaliumbicarbonatlösung und dann mit Wasser gewaschen und eingedampft (Rotationsverdampfer) unter Bildung eines hellbraunen kristallinen Feststoffes, der aus Benzol/Petroläther (Kp. 60 bis 80°C) umkristallisiert wurde, wobei man 19,6 g 2-(2'-Äthylbutanamido)furan, F. 100°C, erhielt.

18,1 g (0,1 Mol) dieses Produkts wurden dann in 50 ml trockenem Dimethylformamid gelöst und unter Rühren zu einer Suspension von 4,8 g (0,1 Mol) Natriumhydrid (in Form einer 50 %igen Öldispersion) in 75 ml trockenem Dimethylformamid unter Kühlen auf 10°C zugetropft. Nach Beendigung der Gasbildung wurden 19,0 g (0,1 Mol) n-Butyljodid unter ständigem Rühren zugetropft. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur über einen Zeitraum von 1,5 bis 2 Stunden wurde die Mischung mit ein paar Tropfen Äthanol behandelt, um das zurückgebliebene Natriumhydrid zu zerstören, dann wurde sie in Eis/Wasser gegossen und bei pH 7 durch Einstellung mit ein paar Tropfen Eisessig in Dichlormethan extrahiert. Der organische Extrakt wurde eingedampft (Rotationsverdampfer) unter Bildung einer hellbraunen beweglichen Flüssigkeit, die im Vakuum fraktioniert destilliert wurde, wobei man 15,0 g der gewünschten Verbindung in

Form einer farblosen Flüssigkeit erhielt, Kp. $106^{\circ}\text{C}/1\text{ mm}$.

Analyse für $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ ber.: C 70,8 H 9,77 N 5,90
gef.: 70,6 9,42 5,57 %.

Beispiel 3

N-n-Butyl-N-(fur-2-yl)-2-methylpropanamid

Die Titelverbindung wurde nach dem in Beispiel 2 angegebenen Verfahren hergestellt, wobei diesmal jedoch anstelle von Diäthylacetylchlorid Isobutyrylchlorid verwendet wurde, Kp. $92^{\circ}\text{C}/2\text{ mm}$

Analyse für $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ ber.: C 68,9 H 9,15 N 6,69
gef.: 68,7 9,32 6,52 %.

Beispiel 4

N-(n-Butyl)-N-(fur-2-yl)acetamid

Die Titelverbindung wurde nach dem in Beispiel 2 angegebenen Verfahren hergestellt, wobei diesmal jedoch Acetylchlorid verwendet wurde und in der letzten Alkylierungsstufe eine Extraktion mit Äther angewendet und n-Butyljodid verwendet wurde, Kp. $66^{\circ}\text{C}/0,09\text{ mm}$

Analyse für $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ ber.: C 66,3 H 8,34 N 7,73
gef.: 66,2 8,12 7,65 %.

Beispiel 5

N-n-Butyl-N-(fur-2-yl)cyclopentancarboxamid

Die Titelverbindung wurde hergestellt unter Anwendung des in Beispiel 4 angegebenen Verfahrens, wobei diesmal jedoch Cyclopentancarbonsäurechlorid verwendet wurde, Kp. $96^{\circ}\text{C}/0,15\text{ mm}$.

Analyse für $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ ber.: C 71,6 H 9,01 N 5,96
gef.: 71,5 9,28 6,03 %.

Beispiel 6N-n-Butyl-N-(fur-2-yl)cyclohexancarboxamid

Die Titelverbindung wurde hergestellt unter Anwendung des in Beispiel 4 angegebenen Verfahrens, wobei diesmal jedoch Cyclohexancarbonsäurechlorid verwendet wurde, Kp. 122°C/0,3 mm.

Analyse für $C_{15}H_{23}NO_2$	ber.:	C 72,4	H 9,31	N 5,63
	gef.:	72,3	9,13	5,52 %

Beispiel 7N-n-Butyl-N-(fur-2-yl)adamantancarboxamid

Die Titelverbindung wurde hergestellt unter Anwendung des in Beispiel 4 angegebenen Verfahrens, wobei diesmal jedoch 1-Adamantancarbonsäurechlorid verwendet wurde.

Analyse für $C_{19}H_{27}NO_2$	ber.:	C 75,7	H 9,03	N 4,65
	gef.:	75,9	9,25	4,92 %

Beispiel 8N-n-Butyl-N-(5-methyl-fur-2-yl)-2-methylpropanamid

24 g (0,12 Mol) tert.-Butyl-5-methyl-2-furylcarbamat (F. 80°C), das wie in Beispiel 1 angegeben aus 5-Methyl-2-furancarbonsäure hergestellt worden war, wurde unter Anwendung des in Beispiel 2 angegebenen Verfahrens umgesetzt zur Herstellung von 13,4 g 2-Isobutanamido-5-methylfuran, F. 78°C, das dann nach dem in Beispiel 4 angegebenen Verfahren umgesetzt wurde zur Herstellung der Titelverbindung, Kp. 94°C/0,3 mm.

Analyse für $C_{13}H_{21}NO_2$	ber.:	C 69,9	H 9,48	N 6,24
	gef.:	69,7	9,28	6,43 %

Beispiel 9N-n-Butyl-N-(5-methyl-fur-2-yl)-3-äthylbutanamid

Die Titelverbindung wurde nach dem in Beispiel 8 angegebenen Verfahren hergestellt, wobei diesmal jedoch als Säurechlorid Diäthylacetylchlorid verwendet wurde, Kp. 102°C/0,1 mm

Analyse für $C_{15}H_{25}NO_2$	ber.: C 71,7	H 10,02	N 5,57
	gef.: 71,6	10,12	5,74 %.

Beispiel 10N-n-Butyl-N-(5-methyl-fur-2-yl)cyclopentancarboxamid

Die Titelverbindung wurde hergestellt unter Anwendung des in Beispiel 8 angegebenen Verfahrens, wobei diesmal jedoch Cyclopentancarbonsäurechlorid verwendet wurde, Kp. 115°C/0,2 mm.

Analyse für $C_{15}H_{23}NO_2$	ber.: C 72,3	H 9,30	N 5,62
	gef.: 72,5	9,57	5,52 %.

Beispiel 11N-Methyl-N-(5-methyl-fur-2-yl)cyclopentancarboxamid

Die Titelverbindung wurde hergestellt unter Anwendung des in Beispiel 10 angegebenen Verfahrens, wobei diesmal jedoch in der letzten Stufe Methyljodid verwendet wurde und auch eine Silicagel-Chromatographie angewendet wurde (Entwicklungslösungsmittel = Äthylacetat/Petroläther (Kp. 60 bis 80°C), Volumenverhältnis 1:10), Kp. 150°C/1 mm (Kugelrohr).

Analyse für $C_{12}H_{17}NO_2$	ber.: C 69,6	H 8,28	N 6,77
	gef.: 66,8	7,71	6,37 %.

Beispiel 12N-Äthyl-N-(5-methyl-fur-2-yl)cyclopentancarboxamid

Die Titelverbindung wurde hergestellt unter Anwendung des in Beispiel 11 angegebenen Verfahrens, wobei diesmal jedoch in der letzten Stufe Äthyljodid verwendet wurde, Kp. 150°C/1 mm (Kugelrohr).

Analyse für $C_{13}H_{19}NO_2$	ber.: C 70,6	H 8,67	N 6,34
	gef.: 70,4	8,47	6,18 %

Beispiel 13N-(5-Methyl-fur-2-yl)-N-(n-propyl)cyclopentancarboxamid

Die Titelverbindung wurde hergestellt unter Anwendung des in Beispiel 11 angegebenen Verfahrens, wobei diesmal jedoch in der letzten Stufe 1-Jodpropan verwendet wurde, Kp. 150°C/1 mm (Kugelrohr).

Analyse für $C_{14}H_{21}NO_2$	ber.: C 71,6	H 9,01	N 5,96
	gef.: 69,5	8,85	6,26 %

Beispiel 14N-Hexyl-N-(5-methyl-fur-2-yl)cyclopentancarboxamid

Die Titelverbindung wurde nach dem in Beispiel 10 beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei diesmal jedoch in der letzten Stufe 1-Jodhexan verwendet wurde, Kp. 120°C/0,1 mm.

Analyse für $C_{17}H_{27}NO_2$	ber.: C 73,6	H 9,81	N 5,05 %
	gef.: 73,8	9,53	5,20 %

Beispiel 15N-Allyl-N-(5-methyl-fur-2-yl)cyclopentancarboxamid

Die Titelverbindung wurde hergestellt unter Anwendung des in Beispiel 10 angegebenen Verfahrens, wobei diesmal

jedoch in der letzten Stufe Allylbromid verwendet wurde,
Kp. 94°C/0,08 mm.

Analyse für $C_{14}H_{19}NO_2$ ber.: C 72,1 H 8,21 N 6,00
gef.: 72,3 8,01 6,24 %.

Beispiel 16

N-Benzyl-N-(5-methyl-fur-2-yl)cyclopentancarboxamid

Die Titelverbindung wurde hergestellt unter Anwendung
des in Beispiel 10 angegebenen Verfahrens, wobei diesmal
jedoch in der letzten Stufe Benzylbromid verwendet wurde,
Kp. 124°C/0,03 mm.

Analyse für $C_{18}H_{21}NO_2$ ber.: C 76,3 H 7,47 N 4,94
gef.: 76,1 7,43 5,03 %.

Beispiel 17

N-n-Butyl-N-(5-tert.-butyl-fur-2-yl)-2-methylpropanamid

Die Titelverbindung wurde hergestellt unter Anwendung
des in Beispiel 8 beschriebenen Verfahrens aus 5-tert.-
Butyl-2-furancarbonsäure, Kp. 88°C/0,07 mm. Das Produkt
wurde durch Silicagelchromatographie (unter Verwendung
von Äthylacetat/Petroläther (Kp. 60 bis 80°C), Volumen-
verhältnis 1:10, als Entwicklungslösungsmittel) weiter
gereinigt.

Analyse für $C_{16}H_{27}NO_2$ ber.: C 72,4 H 10,3 N 5,28
gef.: 72,2 10,0 5,23 %.

Beispiel 18

N-(Fur-2-yl)-N-propargylcyclohexancarboxamid

Das 2-(Cyclohexancarboxamido)furan, F. 120°C, wurde wie
in Beispiel 6 hergestellt und dann wie in Beispiel 4
mit Propargylbromid umgesetzt, wobei die Titelverbindung

erhalten wurde, Kp. 90°C/0,05 mm.

Analyse für $C_{14}H_{17}NO_2$ ber.: C 72,7 H 7,41 N 6,06
gef.: 72,6 7,48 5,82 %.

Auf ähnliche Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

Beispiel 19

N-Benzyl-N-(fur-2-yl)-acetamid. Kp. 105°C/0.15 mm.

Analyse für $C_{13}H_{13}NO_2$ ber.: C 72.5; H 6.09; N 6.50%
gef.: C 72.6; H 6.06; N 6.48%

Beispiel 20

N-(Fur-2-yl)-N-methylacetamid. Kp. 40°C/0.05 mm.

Analyse für $C_7H_9NO_2$ ber.: C 60.4; H 6.51; N 10.1%
gef.: C 60.2; H 6.37; N 9.97%

Beispiel 21

N-(Fur-2-yl)-N-(4-nitrobenzyl)acetamid, F. 54°C

Analyse für $C_{13}H_{12}N_2O_4$ ber.: C 60.0; H 4.65; N 10.8%
gef.: C 59.8; H 4.72; N 10.9%

Beispiel 22

N-Allyl-N-(fur-2-yl)-2-methylpropanamid Kp. 76°C/1 mm.

Analyse für $C_{11}H_{15}NO_2$ ber.: C 68.4; H 7.82; N 7.25%
gef.: C 68.1; H 7.63; N 7.14%

Beispiel 23

N-Methyl-N-(5-methyl-fur-2-yl)benzamid Kp. 104°C/0.08 mm.

Analyse für $C_{13}H_{13}NO_2$ ber.: C 72.5; H 6.09; N 6.50%
gef.: C 72.3; H 6.31; N 6.45%

Beispiel 24

N-Allyl-N-(5-methyl-fur-2-yl)benzamid Kp. 115°C/0.08 mm.

Analyse für $C_{15}H_{15}NO_2$ ber.: C 74.7; H 6.27; N 5.81%
gef.: C 74.9; H 6.47; N 6.06%

Beispiel 25

N-Methyl-N-(5-methyl-fur-2-yl)heptanamid Kp. 82°C/0.07 mm.

Analyse für $C_{13}H_{21}NO_2$ ber.: C 69.9; H 9.48; N 6.27%
gef.: C 69.8; H 9.49; N 6.21%

Beispiel 26

N-Hexyl-N-(5-methyl-fur-2-yl)heptanamid Kp. 126°C/0.09 mm.

Analyse für $C_{18}H_{31}NO_2$ ber.: C 73.7; H 10.7; N 4.77%
gef.: C 73.7; H 10.9; N 4.82%

Beispiel 27

N-(5-Methyl-fur-2-yl)-N-(4-nitrobenzyl)heptanamid . Kp. 175°C/0.05 mm
(Kugelrohr).

Analyse für $C_{19}H_{24}N_2O_4$ ber.: C 66.3; H 7.02; N 8.14%
gef.: C 66.1; H 7.06; N 8.09%

Die oben angegebenen Furane wurden zusätzlich durch ihre IR-, UV- und NMR-Spektren charakterisiert.

Beispiel 28

N-n-Butyl-N-(5-phenyl-fur-2-yl)-2-methylpropanamid

Das wie in Beispiel 1 aus 5-Phenyl-2-furancarbonsäure hergestellte tert.-Butyl-5-phenyl-2-furylcarbamat, F. 87°C, wurde wie in Beispiel 8 umgesetzt, wobei die Titelverbindung erhalten wurde, Kp. 142°C/0,3 mm.

Analyse für $C_{18}H_{23}NO_2$ ber.: C 75,7 H 8,12 N 4,91
gef.: 75,5 8,15 4,67 %.

Auf entsprechende Weise wurden die folgenden Furane hergestellt:

Beispiel 29

N-Methyl-N-(5-phenyl-fur-2-yl)cyclopentan- carboxamid

Kp. 140°C/0.07 mm.

Analyse für $C_{17}H_{19}NO_2$ ber.: C 75.8; H 7.11; N 5.20%
gef.: C 76.1; H 7.33; N 5.36%

Beispiel 30

N-n-Butyl-N-(5-phenyl-fur-2-yl)cyclopentan-carboxamid.

Kp. 160°C/0.05 mm (Kugelrohr).

Analyse für $C_{20}H_{25}NO_2$ ber.: C 77.1; H 8.09; N 4.50%

gef.: C 77.1; H 7.97; N 4.49%

Beispiel 31

N-Benzyl-N-(5-phenyl-fur-2-yl)cyclopentan-carboxamid

Kp. 180°C/0.04 mm (Kugelrohr).

Analyse für $C_{23}H_{23}NO_2$ ber.: C 80.0; H 6.71; N 4.06%

gef.: C 79.8; H 6.45; N 4.05%

Beispiel 32

N-n-Butyl-N-(5-phenyl-fur-2-yl)heptanamid

Kp. 165°C/0.1 mm (Kugelrohr).

Analyse für $C_{21}H_{29}NO_2$ ber.: C 77.0; H 8.93; N 4.28%

gef.: C 77.3; H 9.10; N 4.29%

Beispiel 33

N-Allyl-N-(5-phenyl-fur-2-yl)heptanamid

Kp. 145°C/0.15 mm (Kugelrohr).

Analyse für $C_{20}H_{25}NO_2$ ber.: C 77.1; H 8.09; N 4.50%

gef.: C 77.4; H 7.85; N 4.40%

Beispiel 34

N-n-Butyl-N-[5-(4-chlorophenyl)-fur-2-yl]-2-methylpropanamid

Kp. 152°C/0.08 mm.

Analyse für $C_{18}H_{22}ClNO_2$ ber.: C 67.6; H 6.93; N 4.38%
gef.: C 67.5; H 7.17; N 4.33%

Beispiel 35

N-n-Butyl-N-(fur-3-yl)-2-methyl-propanamid

tert.-Butyl-3-furylcarbamate, F. 120°C, das wie in Beispiel 1 angegeben aus 3-Furancarbonsäure hergestellt worden war, wurde wie in Beispiel 2 umgesetzt unter Bildung von N-(Fur-3-yl)-2-methylpropanamid, F. 122°C, das dann nach dem in Beispiel 4 angegebenen Verfahren umgesetzt wurde, wobei das gewünschte N-n-Butylderivat, Kp. 115°C/0,1 mm (Kugelrohr), erhalten wurde.

Analyse für $C_{12}H_{19}NO_2$ ber.: C 68,9 H 9,15 N 6,69
gef.: 68,6 8,93 6,47 %.

Auf entsprechende Weise wurden hergestellt:

Beispiel 36

N-n-Butyl-N-(fur-3-yl)cyclopentan-carboxamid

Kp. 105°C/0.15 mm (Kugelrohr).

Analyse für $C_{14}H_{21}NO_2$ ber.: C 71.4; H 9.00; N 5.97%
gef.: C 71.2; H 9.23; N 5.76%

Beispiel 37tert.-Butyl-(5-methyl-2-thienyl)carbamat

Die Titelverbindung wurde unter Anwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens hergestellt, wobei diesmal jedoch anstelle der 2-Furancarbonsäure 5-Methyl-2-thiophencarbonsäure verwendet wurde. Das Carbamat wurde in Form von cremefarbenen Kristallen erhalten, F. 86 bis 89°C.

Analyse für $C_{10}H_{15}NO_2S$ ber.: C 56,3 H 7,0 N 6,6
 gef.: 56,4 7,25 6,6 %.

Beispiel 38N-(5-Methyl-2-thienyl)-2-methylpropanamid

Das in Beispiel 37 erhaltene Carbamat wurde auf genau analoge Weise wie in Beispiel 2 behandelt. Die Titelverbindung wurde in Form von weißen Plättchen erhalten, F. 95 bis 97°C.

Analyse für $C_9H_{13}NOS$ ber.: C 59,0 H 7,1 N 7,65
 gef.: 59,2 6,9 7,7 %.

Beispiel 39N-(5-Methyl-2-thienyl)cyclopropylcarboxamid

Die Titelverbindung wurde nach dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 38 hergestellt und sie wurde in Form von lederfarbenen Kristallen erhalten, F. 159 bis 161°C.

Analyse für $C_9H_{11}NOS$ ber.: C 59,6 H 6,1 N 7,7
 gef.: 59,5 6,1 7,85 %.

Beispiel 40N-(n-Butyl)-N-(5-methyl-2-thienyl)cyclopropylcarboxamid

Die Titelverbindung wurde nach dem in Beispiel 2 beschrie-

benen Verfahren hergestellt und sie wurde in Form eines hellgelben Öls erhalten, Kp. 109 bis 110°C/0,7 mm.

Analyse für $C_{13}H_{19}NOS$ ber.: C 65,8 H 8,0 N 5,9
gef.: 65,6 8,2 5,8 %.

Beispiel 41

N-(3-Carbomethoxy-5-methyl-2-thienyl)cyclopropylcarboxamid
10,9 g (0,105 Mol) Cyclopropan-carbonsäurechlorid wurden innerhalb von 40 Minuten zu einer gerührten Lösung von 17,1 g (0,1 Mol) Methyl-2-amino-5-methyl-3-thiophen-carboxylat (hergestellt nach dem Verfahren von Gewalt, "Chemische Berichte", 99, 94 (1966)) in 100 ml wasserfreiem Pyridin, die bei 0°C gehalten wurde, zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde die nächsten 4 Stunden lang bei einer Temperatur unterhalb 10°C, über Nacht bei Raumtemperatur und schließlich 1,5 Stunden lang unter Rückfluß gerührt. Der Pyridinüberschuß wurde unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand wurde in 200 ml $CHCl_3$ gelöst und nacheinander mit 2 n HCl, H_2O , 2 n NaOH und H_2O extrahiert. Die über Na_2SO_4 getrocknete organische Lösung wurde eingedampft und der Rückstand wurde aus ÄtOH umkristallisiert, wobei man 11,1 g (46 %) des Amids in Form von gelben Kristallen erhielt, F. 121 bis 123°C.
Analyse für $C_{11}H_{13}NO_3S$ ber.: C 55,2 H 5,4 N 5,85
gef.: 55,3 5,3 5,7 %.

Beispiel 42

N-(5-Methyl-2-thienyl)cyclopropylcarboxamid
Eine heiße Lösung von 14,8 g (0,062 Mol) des oben angegebenen Esters in 50 ml Kollidin wurde zu einer heißen Lösung von 40,8 g (0,24 Mol) Lithiumjodiddihydrat in 80 ml Kollidin, die unter Stickstoff gehalten wurde, zuge-

geben. Die Reaktionsmischung wurde 48 Stunden lang unter Rückfluß gerührt, gekühlt und zwischen Diäthyläther (2 x 300 ml) und 4 n HCl (400 ml) äquilibriert. Die organische Schicht wurde nacheinander mit H₂O, 2 n NaOH und H₂O gewaschen. Nach dem Eindampfen der über Na₂SO₄ getrockneten Ät₂O-Lösung erhielt man 7,3 g (65 %) des gewünschten Produktes in Form eines cremefarbenen Feststoffes, F. 159 bis 161°C.

Analyse für C ₉ H ₁₁ NOS	ber.:	C 59,6	H 6,1	N 7,7
	gef.:	59,5	6,1	7,85 %

Beispiel 43

N-Allyl-N-(5-methyl-2-thienyl)cyclopropylcarboxamid

Eine Lösung von 3,7 g (0,0204 Mol) des oben angegebenen Amids in 25 ml trockenem DMF wurde innerhalb von 30 Minuten zu einer gerührten Suspension von 0,49 g (0,0204 Mol) Natriumhydrid in 50 ml trockenem DMF zugegeben. Die dunkle Reaktionsmischung wurde weitere 1,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und es wurden 2,72 g Allylbromid zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und das DMF wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen 100 ml Ät₂O und 100 ml H₂O äquilibriert. Die organische Schicht wurde mit 50 ml H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und destilliert, wobei man 3,1 g (69 %) des gewünschten Produktes in Form eines fast farblosen Öls erhielt, Kp. 124 bis 127°C/0,6 mm.

Analyse für C ₁₂ H ₁₅ NOS	ber.:	C 65,15	H 6,8	N 6,3
	gef.:	65,0	6,6	6,0 %

Beispiel 44

N-(p-Brombenzyl)-N-(5-methyl-2-thienyl)cyclopropyl-carboxamid

Nach dem gleichen Verfahren, wie es in dem vorstehenden Beispiel beschrieben worden ist, wurde das oben angegebene Amid in Form eines farblosen Öls erhalten (56 %), Kp. 187 bis 191°C/0,45 mm. Das Öl wurde beim Abkühlen fest unter Bildung von weißen Kristallen, F. 66 bis 69°C, die aus Petroläther umkristallisiert werden konnten.

Analyse für $C_{16}H_{16}BrNOS$ ber.: C 54,85 H 4,6 N 4,0
gef.: 54,6 4,8 4,2 %.

Beispiel 45

N-n-Hexyl-N-(3-carbäthoxy-5-äthyl-2-thienyl)-2-methylpropanamid

Äthyl-2-amino-5-äthyl-3-thiophencarboxylat ("Chemische Berichte", 99, 94 (1966)) wurde nach dem in Beispiel 41 beschriebenen Verfahren in N-(3-Carbäthoxy-5-äthyl-2-thienyl)-2-methylpropanamid umgewandelt. Durch Alkylierung des nicht-gereinigten Produktes mit n-Hexyljodid nach dem in Beispiel 43 angegebenen Verfahren erhielt man die Titelverbindung in Form eines hellgelben Öls, Kp. 145 bis 147°C/0,25 mm. Das NMR-Spektrum zeigte, daß es sich bei dem Material um das richtige Produkt handelte.

Beispiel 46

5-Äthyl-2-(N-n-hexyl-2-methylpropanamido)-3-thiophen-carbonsäure

Eine Lösung von 1,758 g Kaliumhydroxid in 10 ml Wasser wurde zu einer Lösung von 11,1 g (0,0314 Mol) des oben angegebenen Amids in 25 ml Äthanol zugegeben und die

Reaktionsmischung wurde 4 Tage lang bei Raumtemperatur gehalten. Die Lösung wurde bei 40°C auf ein Viertel ihres Volumens eingeeengt und es wurde ein großer Überschuß 2 n HCl zugegeben. Das Produkt wurde mit CHCl_3 extrahiert, wobei man ein hellgelbes Öl erhielt. Dieses kristallisierte in Petroläther (Kp. 60 bis 80°C), wobei man die Titelverbindung in Form von weißen Kristallen erhielt, F. 98 bis 101°C.

Analyse für $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$	ber.: C 62,8	H 8,3	N 4,3
	gef.: 62,7	8,0	4,2 %

Beispiel 47

N-n-Hexyl-N-(5-äthyl-2-thienyl)-2-methylpropanamid

3,0 g der oben angegebenen Carbonsäure wurden 25 Minuten lang auf 200 bis 210°C erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde in 25 ml CHCl_3 gelöst und nacheinander mit 25 ml 2 n NaOH und 3 x 25 ml H_2O gewaschen. Die über Na_2SO_4 getrocknete organische Lösung wurde eingedampft und der Rückstand wurde durch präparative Gas-Flüssig-Chromatographie (GLC) gereinigt. Die Spektraldaten (einschließlich des Massenspektrums) bestätigten die Identität des Produkts.

Beispiel 48

N-(3-Carbomethoxy-5-methyl-2-thienyl)-2-methylpropanamid

22,4 g Isobutyrylchlorid wurden innerhalb von 40 Minuten zu einer gerührten Lösung von 34,2 g (0,2 Mol) Methyl-2-amino-5-methyl-3-thiophencarboxylat in 100 ml trockenem Hexamethylphosphoramid, die bei 5 bis 10°C gehalten wurde, zugetropft. Diese Temperatur wurde eine weitere Stunde lang aufrechterhalten und dann wurde die Reaktionsmischung 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gehalten. Die Reaktions-

Mischung wurde in 1600 ml Wasser gegossen und der gelbe Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei 50°C getrocknet. Nach der Umkristallisation des Feststoffes aus Petroläther (Kp. 60 bis 80°C) erhielt man 39,6 g (88 %) cremefarbene Kristalle, F. 63 bis 65°C.

Analyse für $C_{11}H_{15}NO_3S$ ber.: C 54,8 H 6,2 N 5,8
gef.: 54,9 6,4 6,1 %.

Beispiel 49

N-(5-Methyl-2-thienyl)-2-methylpropanamid

Das obige Produkt wurde auf die gleiche Weise wie in Beispiel 42 behandelt, wobei man 14,8 g (54 %) der Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffes erhielt, F. 96 bis 97°C.

Analyse für $C_9H_{13}NOS$ ber.: C 59,0 H 7,1 N 7,65
gef.: 59,2 6,9 7,7 %.

Beispiel 50

N-Benzyl-N-(5-methyl-2-thienyl)-2-methylpropanamid

Nach dem in Beispiel 43 beschriebenen Verfahren wurde das obige Produkt in die Titelverbindung umgewandelt, die in Form eines hellgelben Öls erhalten wurde (4,15 g, 61 %), Kp. 132 bis 134°C/0,3 mm.

Analyse für $C_{16}H_{19}NOS$ ber.: C 70,3 H 6,95 N 5,1
gef.: 70,1 7,1 5,2 %.

Beispiel 51

N-n-Hexyl-N-(5-methyl-2-thienyl)-2-methylpropanamid

Nach dem in Beispiel 43 beschriebenen Verfahren ergab

N-(5-Methyl-2-thienyl)-2-methylpropanamid die Titelverbindung in Form eines fast farblosen Öls (4,1 g, 71 %), Kp. 109 bis 111°C/0,35 mm.

Analyse für $C_{15}H_{25}NOS$	ber.:	C 67,4	H 9,4	N 5,2
	gef.:	67,2	9,2	5,1 %.

Beispiel 52

N-(1-Methylpyrrol-2-yl)acetamid

15,0 g (0,1189 Mol) 1-Methyl-2-nitropyrrol in 60 ml Essigsäureanhydrid und 150 ml Triäthylamin wurden über 1,50 g Platinoxid bei Raumtemperatur und unter Druck hydriert. Die Reaktion wurde gestoppt, wenn 3,3 Äquivalente Wasserstoff aufgenommen worden waren. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, wobei 18,1 g eines dunkeln Öls zurückblieben. Dieses wurde unter Verwendung von 10 % Äthylacetat/Äther als Lösungsmittel an einer Siliciumdioxidsäule chromatographiert, wobei man 8,7 g eines klaren Öls erhielt, das sich bei der Einwirkung von Licht und/oder Luft schnell verfärbte. Dieses wurde dann unter Vakuum destilliert, wobei man 7,20 g (44 %) eines farblosen Öls erhielt, Kp. (Luftbad) 130°C/0,15 mm. Das Massenspektrum zeigte ein Massenion bei 138 und die Infrarot- und magnetischen Kernresonanzspektren bestätigten ebenfalls die Struktur.

Beispiel 53

2-Methyl-N-(1-methylpyrrol-2-yl)propanamid

Die Titelverbindung (F. 122 bis 124°C) wurde nach einem ähnlichen Verfahren wie in Beispiel 52 hergestellt.

Beispiel 54N-Butyl-N-(1-methylpyrrol-2-yl)acetamid

3,20 g (0,0231 Mol) N-(1-Methylpyrrol-2-yl)acetamid in trockenem Dimethylformamid wurden unter Rühren und unter Stickstoff bei einer Temperatur von weniger als 0°C gehalten, während langsam 50 % Natriumhydrid/Öl (1,11 g, 0,0231 Mol) zugegeben wurden. Nach der Zugabe wurde die Mischung 30 Minuten lang bei 0°C gerührt und dann wurde die Temperatur auf 15°C ansteigen gelassen, wobei 8,50 g (0,0461 Mol) n-Butyljodid zugegeben wurden. Die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann in 200 ml Wasser gegossen und die Mischung wurde mit 4 x 50 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 3 x 50 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das dabei erhaltene Öl wurde destilliert, wobei man 3,72 g (83 %) eines farblosen Öls erhielt, Kp. (Luftbad) 100°C/0,4 mm.

Analyse für $C_{11}H_{18}N_2O$	ber.:	C 68,0	H 9,3	N 14,4	O 8,2
	gef.:	67,7	9,6	14,25	8,0%

Beispiele 55 und 56

Auf entsprechende Weise wurden hergestellt:

N-(1-Methylpyrrol-2-yl)-N-(2-propenyl)acetamid, Kp. (Luftbad) 100°C/0,4 mm.

Analyse für $C_{10}H_{14}N_2O$	ber.:	C 67,4	H 7,9	N 15,7	O 9,0
	gef.:	67,2	7,9	15,8	9,0 %

und N-Butyl-2-methyl-N-(1-methylpyrrol-2-yl)propanamid, Kp. (Luftbad) 110°C/0,6 mm.

Beispiel 572-Methyl-N-(1-methylpyrrol-3-yl)propanamid

30,40 g (0,2410 Mol) 1-Methyl-3-nitropyrrol in 200 ml 2-Methylpropionsäureanhydrid und 340 ml Triäthylamin wurden bei 4,22 kg/cm² (60 psi) und Raumtemperatur über 3,0 g Platinoxid hydriert. Die Wasserstoffaufnahme entsprach der Theorie. Der Katalysator wurde durch Filtrieren entfernt und das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, wobei man ein dunkles Öl erhielt, das in Äthylacetat gelöst und mit 15 %igem wäßrigem Natriumcarbonat und danach mit Wasser gewaschen wurde. Die organische Phase wurde dann getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der dabei erhaltene rehbraune (fahle) Feststoff wurde aus Äthylacetat/Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert, wobei man 17,13 g (43 %) farblose Nadeln erhielt, F. 125 bis 125,5°C.

Analyse für C₉H₁₄N₂O ber.: C 65,0 H 8,5 N 16,85 O 9,6
 gef.: 65,1 8,3 16,7 9,9 %.

Beispiel 58

Auf entsprechende Weise wurde N-(1-Methylpyrrol-3-yl)-acetamid hergestellt, F. 120 bis 120,5°C.

Beispiel 59N,2-Dimethyl-N-(1-methylpyrrol-3-yl)propanamid

2,50 g (0,015 Mol) 2-Methyl-N-(1-methylpyrrol-3-yl)propanamid in 10 ml trockenem Dimethylformamid wurde auf eine Temperatur unterhalb 0°C abgekühlt und während der Zugabe von 50 % Natriumhydrid/Öl (0,73 g, 0,0152 Mol) unter Stickstoff gerührt. Nach der Zugabe wurde die Mischung

30 Minuten lang bei 0°C gerührt und dann auf 15°C gebracht, wobei 4,30 g (0,0302 Mol) Jodmethan zugegeben wurden. Die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann in 200 ml Wasser gegossen und die Mischung wurde mit 4 x 50 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 3 x 50 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, wobei ein Feststoff zurückbleibt, der bei -10°C in Form von weißen Flocken von Pentan abgetrennt wurde (2,11 g, 78 %).

Analyse für $C_{10}H_{16}N_2O$ ber.: C 66,6 H 8,95 N 15,5
gef.: 66,35 8,7 15,6 %.

Beispiele 60 - 67

Auf entsprechende Weise wurden hergestellt:

2-Methyl-N-(1-methylpyrrol-3-yl)-N-(2-propenyl)-propanamid (F. 54-54.5°C).

Analyse für $C_{12}H_{18}N_2O$ ber.: C 69.9; H 8.8; N 13.6; O 7.8%
gef.: C 69.7; H 8.7; N 13.5; O 7.5%

N-Butyl-2-methyl-N-(1-methylpyrrol-3-yl)-propanamid (F. 57-57.5°C.).

Analyse für $C_{13}H_{22}N_2O$ ber.: C 70.2; H 10.0; N 12.6; O 7.2%
gef.: C 70.15; H 9.7; N 12.6; O 7.5%

N-Hexyl-2-methyl-N-(1-methylpyrrol-3-yl)-propanamid (F. 31-31.5°C).

Analyse für $C_{15}H_{26}N_2O$ ber.: \underline{C} 71.95; \underline{H} 10.5; \underline{N} 11.2; \underline{O} 6.4%

gef.: \underline{C} 71.7; \underline{H} 10.3; \underline{N} 11.1; \underline{O} 6.65%

2-Methyl-N-(1-methylpyrrol-3-yl)-N-(phenylmethyl)propanamid (F. 73-74°C).

Analyse für $C_{16}H_{20}N_2O$ ber.: \underline{C} 75.0; \underline{H} 7.9; \underline{N} 10.9; \underline{O} 6.2%

gef.: \underline{C} 74,7 \underline{H} 7,55 \underline{N} 11,2 \underline{O} 6,4%

2-Methyl-N-(1-methylpyrrol-3-yl)-N-(4-bromophenylmethyl)propanamid (F. 88-89°C).

Analyse für $C_{16}H_{19}BrN_2O$ ber.: \underline{C} 57.3; \underline{H} 5.7; \underline{Br} 23.8; \underline{N} 8.4; \underline{O} 4.8%

gef.: \underline{C} 57.1; \underline{H} 5.7; \underline{Br} 23.6; \underline{N} 8.1; \underline{O} 4.75%

N-(1-Methylpyrrol-3-yl)-N-(2-propenyl)-acetamid (Kp. (Luftbad) 120°C/0.4 mm).

Analyse für $C_{10}H_{14}N_2O$ ber.: \underline{C} 67.4; \underline{H} 7.9; \underline{N} 15.7; \underline{O} 9.0%

gef.: \underline{C} 67.4; \underline{H} 8.0; \underline{N} 15.6; \underline{O} 9.1%

N-Butyl-N-(1-methylpyrrol-3-yl)-acetamid (Kp. (Luftbad) 110°C/0.5 mm).

Analyse für $C_{11}H_{18}N_2O$ ber.: \underline{C} 68.0; \underline{H} 9.3; \underline{N} 14.4; \underline{O} 8.2%

gef.: \underline{C} 67.75; \underline{H} 9.3; \underline{N} 14.25; \underline{O} 8.5%

N-(1-Methylpyrrol-3-yl)-N-(phenylmethyl)-acetamid (Kp. (Luftbad) 150°C/0.4 mm).

Analyse für $C_{14}H_{16}N_2O$ ber.: \underline{C} 73.7; \underline{H} 7.0; \underline{N} 12.3; \underline{O} 7.0%

gef.: \underline{C} 73.4; \underline{H} 7.0; \underline{N} 12.3; \underline{O} 7.3%

Beispiel 68

N-(3-Carboxymethyl-5-phenyl-2-thienyl)benzamid
1,3 g (0,0055 Mol) Methyl-2-amino-5-phenyl-thiophen-3-carboxylat in 20 ml Hexamethylphosphoramid (hergestellt nach dem Verfahren gemäß "Chemische Berichte", 99, 94 (1966), jedoch unter Verwendung von Methylcyanoacetat anstelle von Äthylcyanoacetat) wurden gerührt und mit 1,56 g (1,28 ml = 0,011 Mol) Benzoylchlorid behandelt. Die Lösung wurde 2 Stunden lang gerührt, in 750 ml Wasser gegossen, über Nacht stehen gelassen und die Titelverbindung wurde abfiltriert (1,31 g), F. 190°C.

Beispiel 69

N-(3-Carboxymethyl-5-phenyl-2-thienyl)cyclohexancarboxamid
Die Titelverbindung (F. 121-122°C) wurde nach dem in Beispiel 68 beschriebenen Verfahren hergestellt.

Beispiel 70

N-(5-Phenyl-2-thienyl)benzamid
a) 25,5 g (0,168 Mol) Lithiumjodiddihydrat in 50 ml Kollidin wurden unter Stickstoff gerührt und unter Rückfluß erhitzt, bis das LiJ gelöst war. 17 g (0,053 Mol) des Amidoesters des Beispiels 68 in 400 ml warmem Kollidin wurden zugegeben und die Lösung wurde 48 Stunden lang gerührt und unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Lösung wurde in eine Mischung von 800 ml (4 Mol) 5 n HCl und Eis gegossen, mit Chloroform extrahiert, mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft, wobei man einen halbfesten Stoff erhielt. Dieser wurde im Vakuum mit Wasser erhitzt, um restliches Kollidin zu entfernen,

mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung gerührt, der Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei man 7,85 g der Titelverbindung erhielt, F. 202 bis 203°C.

b) Die Titelverbindung wurde auch hergestellt aus 2,1 g (0,01 Mol) 2-Amino-5-phenylthiophenhydrochlorid, das in 20 ml Hexamethylphosphoramid unter Stickstoff gelöst wurde, mit Triäthylamin behandelt, um das Amin freizusetzen, und dann mit 2,1 g (1,73 ml = 0,015 Mol) Benzoylchlorid behandelt, 1,5 Stunden lang gerührt und in 400 ml Wasser gegossen wurde, wobei man nach der Umkristallisation aus ÄtOH in Form von gelben mikrorechteckigen Plättchen 1,52 g der Titelverbindung erhielt, F. 202 bis 203°C.

Beispiel 71

N-(5-Phenyl-2-thienyl)cyclohexancarboxamid

Die Titelverbindung (F. 174°C) wurde hergestellt aus 31,1 g (0,1 Mol) N-(3-Carboxymethyl-5-phenyl-2-thienyl)-cyclohexancarboxamid und 48,1 g (0,32 Mol) LiJ · 2H₂O durch Kochen unter Rückfluß in 125 ml Kolloidin nach dem in Beispiel 70 (a) angegebenen Verfahren. Diese Verbindung wurde auch nach dem in Beispiel 70 (b) angegebenen Verfahren hergestellt unter Verwendung von Cyclohexancarbonsäure als Acylierungsmittel. Die Produkte der beiden Verfahren waren spektral miteinander identisch und hatten einen Schmelzpunkt von 175°C.

Beispiel 72

N -p-Chlorbenzyl-N-(5-phenyl-2-thienyl)-benzamid

2,8 g (0,01 Mol) des Amids des Beispiels 70 in 25 ml

Dimethylformamid wurden zu Natriumhydrid (0,0105 Mol) (aus 40 bis 50 NaH in Öl, 0,74 g) zugegeben, das in 25 ml Dimethylformamid gerührt und in Eis gekühlt wurde. Die Mischung wurde 1/2 Stunde lang gerührt und mit einer Lösung von 3,22 g (0,02 Mol) p-Chlorbenzylchlorid in 15 ml DMF und einer Spur NaJ behandelt. Die Mischung wurde gerührt, zuerst bei der Eisbadtemperatur und dann über Nacht bei Raumtemperatur und dann 3 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, um die Reaktion zu vervollständigen. Das DMF wurde abgedampft, es wurde Wasser zugegeben, das Produkt wurde mit Chloroform extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft, wobei man 2,07 g des N-p-Chlorbenzylbenzamids in Form eines viskosen Öls erhielt, Kp. 240 bis 245°C/0,35 mm Hg, Massenspektrum m/e 403.

Beispiele 73 - 76

Unter Anwendung des in Beispiel 72 beschriebenen Verfahrens wurden hergestellt:

N-Butyl-N-(5-phenyl-2-thienyl)benzamid
viskoses Öl, Kp. 232-234°C/0,25 mm η_D^{21} 1,6338.
Massenspektrum m/e 335.

N-Allyl-N-(5-phenyl-2-thienyl)cyclohexancarboxamid
Öl, Kp. 178-180°C/0,3 mm, η_D^{22} 1,6028.
Massenspektrum m/e 325.

N-Methyl-N-(5-phenyl-2-thienyl)cyclohexan-carboxamid
(F. 113-114°C).

N-Methyl-N-(5-phenyl-2-thienyl)benzamid
(F. 128°C)

Beispiele 77 - 79

Ähnlich wie in den Beispielen 29 bis 34 wurden die folgenden Furane hergestellt:

N-n-Butyl-N-[5-(3-trifluoromethylphenyl)furyl]-2-methylpropanamid

Kp. 135°C./0.15 mm. (Kugelrohr).

Analyse für $C_{19}H_{22}F_3NO_2$ ber.: C 64.6; H 6.28; N 3.96%
gef.: C 64.5; H 6.13; N 3.82%

N-Methyl-N-[5-(3-trifluoromethylphenyl)furyl]-2-methylpropanamid

F. 68°C.

N-n-Butyl-N-[5-(4-methoxyphenyl)furyl]-2-methylpropanamid

Kp. 160°C./0.15 mm (Kugelrohr).

Analyse für $C_{15}H_{25}NO_2$ ber.: C 71.7; H 10.0; N 5.57%
gef.: C 71.9; H 9.83; N 5.30%

Beispiele 80 und 81

Auf ähnliche Weise wie in Beispiel 35 wurden die folgenden Furane hergestellt:

N-n-Butyl-N-(furyl)-heptanamid

Kp. 110°C./0,15 mm (Kugelrohr).

Analyse für $C_{15}H_{25}NO_2$ ber.: C 71,7 H 10,0 N 5,57
gef.: 71,9 9,83 5,30 %.

N-Methyl-N-(fur-3-yl)-heptanamid

Kp. 95-100°C/0,15 mm (Kugelrohr).

Analyse für $C_{12}H_{19}NO_2$ ber.: C 68,9 H 9,15 N 6,69
gef.: 69,1 9,05 6,49 %.

Beispiel 82

N-(5-Methyl-2-thienyl)-2-methylpropanamid

4,1 g (0,017 Mol) N-(3-Carbomethoxy-5-methyl-2-thienyl)-2-methylpropanamid, hergestellt nach dem Verfahren des Beispiels 48, wurden in 10 ml heißem Kollidin gelöst und zu einer Mischung von 10,1 g (0,06 Mol) Lithiumjodidhydrat in 20 ml Kollidin, die unter Stickstoff gehalten wurden, zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 48 Stunden lang unter Rückfluß gerührt, gekühlt und zwischen 3 x 50 ml Äther und 50 ml 5 n Chlorwasserstoffsäure äquilibriert. Die ätherische Lösung wurde mit 25 ml Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft, wobei man das gewünschte Produkt in Form eines grauweißen Feststoffes (2,7 g, 47 %), F. 96 bis 97°C, erhielt. Das Produkt war mit dem in Beispiel 38 erhaltenen Produkt identisch.

Beispiel 83

N-n-Butyl-N-(5-methyl-2-thienyl)-2-methylpropanamid

Das Produkt des Beispiels 82 wurde wie in Beispiel 2 alkyliert, wobei man das gewünschte Produkt erhielt, das in Form eines nahezu farblosen Öls erhalten wurde (4,1 g, 71 %), Kp. 116-119°C/0,6 mm, $\eta_D^{19} = 1,5075$.

Beispiel 84

5-Methyl-2-(2-methylpropanamido)-3-thiophencarbonsäure

Der Ester des Beispiels 48 wurde wie in Beispiel 42

mit Lithiumjodiddihydrat behandelt, wobei man das gewünschte decarboxylierte Produkt N-5-Methyl-2-thienyl)-2-methylpropanamid, F. 96 bis 97°C, in 54 %iger Ausbeute erhielt.

Die wäßrigen Alkaliextrakte wurden mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure angesäuert, wobei ein Niederschlag ausfiel. Dieser wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus wäßrigem Äthanol umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung in Form von weißen Nadeln (23 %), F. 160-162°C, erhielt.

Beispiel 85

N-(3-Carbomethoxy-5-methyl-2-thienyl)-phenylacetamid

Das Verfahrens des Beispiels 48 wurde durchgeführt unter Verwendung von Phenylacetylchlorid anstelle von Isobutyrylchlorid. Es wurde das gewünschte Produkt in Form eines Feststoffes erhalten (98 %), F. 107-109°C.

Beispiel 86

N-(5-Methyl-2-thienyl)phenylacetamid

Das Produkt des Beispiels 85 wurde wie in Beispiel 42 mit Lithiumjodiddihydrat behandelt. Die Titelverbindung wurde in Form von cremefarbenen Nadeln (75 %), erhalten, F. 127-129°C aus Methanol/Petroläther (Kp. 60-80°C).

Beispiel 87

N-Methyl-N-(5-methyl-2-thienyl)phenylacetamid

Das Produkt des Beispiels 86 wurde wie in Beispiel 2 mit Jodmethan alkyliert, wobei das gewünschte Produkt

(59 %) erhalten wurde, F. 77-79°C aus Cyclohexan.

Beispiel 88

N-Allyl-N-(5-methyl-2-thienyl)phenylacetamid

Das in Beispiel 86 erhaltene N-(5-Methyl-2-thienyl)-phenylacetamid wurde wie in Beispiel 2 mit Allylbromid alkyliert. Das gewünschte Produkt wurde in Form eines hellroten Öls erhalten (63 %), Kp. 144-145°C/0,25 mm, $\eta_D^{20} = 1,5742$.

Die nachfolgend angegebenen Beispiele 89 bis 93 erläutern pharmazeutische Zubereitungen (Mittel), welche die aktive Verbindung N-n-Butyl-N-(5-phenyl-2-thienyl)benzamid enthalten.

Beispiel 89

Unter Verwendung der folgenden Komponenten wurden weiche Gelatinekapseln hergestellt:

	<u>Menge (mg/Kapsel)</u>
aktive Verbindung (Wirkstoff)	30
Propylgallat	0,02
fraktioniertes Kokosnußöl B.P.C.	70
	<hr/>
	100,02

Die oben angegebenen Komponenten wurden miteinander gemischt und in weiche Gelatinekapseln eingefüllt, deren hauptsächliche Schalenkomponenten Gelatine und Glycerin waren.

Beispiel 90

Unter Verwendung der nachfolgend angegebenen Komponenten

wurden harte Gelatinekapseln hergestellt:

	<u>Menge (mg/Kapsel)</u>
aktive Verbindung (Wirkstoff)	30
Siliciumdioxid (abgeraucht)	25
Lactose	45
butyliertes Hydroxyanisol B.P.	0,02

Das butylierte Hydroxyanisol wurde in dem aktiven Bestandteil (Wirkstoff) gelöst und die dabei erhaltene Lösung wurde an Siliciumdioxid (abgeraucht) adsorbiert. Dann wurde die Lactose zugegeben und das Ganze wurde gemischt. Schließlich wurde die Mischung in harte Gelatinekapseln eingefüllt.

Beispiel 91

Es wurden Suppositorien hergestellt, die 30 und 60 mg der aktiven Verbindung (des Wirkstoffs) enthielten:

aktive Verbindung (Wirkstoff)	3 g
Henkel-Base	97 g

Die aktive Verbindung (der Wirkstoff) wurde mit der Henkel-Base, die vorher unter Anwendung einer möglichst geringen Wärmemenge geschmolzen wurde, gemischt. Die Mischung wurde dann in Suppositorienformen einer nominellen Kapazität von 1 g oder 2 g, je nach Wunsch, gegossen unter Bildung von Suppositorien, die jeweils 30 mg oder 60 mg der aktiven Verbindung (des Wirkstoffes) enthielten.

Beispiel 92

Es wurde ein Aerosol hergestellt, welches die folgenden Komponenten enthielt:

	<u>Menge pro ml</u>
aktive Verbindung (Wirkstoff)	35 mg
Propylenglykol	15 mg
Dichlortetrafluoräthan (Propellant 114)	600 mg
Dichlordifluormethan (Propellant 12)	850 mg

Die aktive Verbindung (der Wirkstoff) wurde mit dem Propylenglykol gemischt und die Mischung wurde zu dem Propellant 114 zugegeben, die Mischung wurde auf -15 bis -20°C abgekühlt und in eine Fülleinrichtung überführt. Gleichzeitig wurde eine Mischung von Propellant 114 und Propellant 12, die vorher auf -15 bis -20°C abgekühlt worden war, in eine zweite Fülleinrichtung eingeführt. Eine dosierte Menge des Treibmittels aus der zweiten Fülleinrichtung wurde in einen Behälter aus rostfreiem Stahl eingeführt, anschließend wurde die erforderliche Menge Material aus der ersten Fülleinrichtung eingeführt. Die Ventileinheiten wurden dann eingesetzt und der Behälter wurde verschlossen. Diese Ventileinheiten können mit einer Dosiereinrichtung ausgestattet sein, so daß etwa 0,20 mg der aktiven Verbindung (des Wirkstoffes) bei einer einzigen Betätigung des Ventils abgegeben (freigesetzt) werden.

Beispiel 93

Unter Verwendung der folgenden Komponenten wurden Tabletten hergestellt:

aktive Verbindung (Wirkstoff)	15,00 mg
mikrokristalline Cellulose	250,00 mg
Natriumcarboxymethylstärke	20,00 mg
Magnesiumstearat	3,00 mg
butyliertes Hydroxyanisol B.P.	0,002 mg

Das Hydroxyanisol wurde in der aktiven Verbindung (dem Wirkstoff) gelöst und die Lösung wurde an der mikrokristallinen Cellulose adsorbiert. Diese wurde mit der Natriumcarboxymethylstärke gemischt und dann wurde Magnesiumstearat zugenischt. Schließlich wurde die Mischung zu Tabletten verpreßt.

Die in den obigen Beispielen 89 bis 93 verwendete flüssige aktive Verbindung kann erfindungsgemäß vollständig oder teilweise durch andere flüssige aktive Verbindungen der Formel I ersetzt werden. Wenn es sich bei der aktiven Verbindung um einen Feststoff handelt, muß natürlich eine entsprechende Modifizierung durchgeführt werden.

Patentansprüche:

P a t e n t a n s p r ü c h e

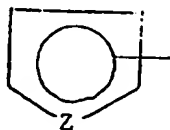
1. Verfahren zur Herstellung einer Heteroarylver-
 bindung der allgemeinen Formel



worin bedeuten:

Ar einen gegebenenfalls substituierten Heteroarylkern
 der Formel

(II)



worin Z ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom
 oder eine Gruppe der Formel -NR- darstellt, worin
 R Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl oder gegebenenfalls sub-
 stituiertes Phenyl-C₁₋₄-alkyl bedeutet,

R¹ C₁₋₁₀-Alkyl, C₃₋₆-Alkenyl, C₃₋₆-Alkinyl, C₂₋₆-Alkoxy-
 alkyl, C₂₋₆-Carboxyalkyl, C₁₋₆-Halogenalkyl, C₃₋₁₀-
 Cycloalkyl, C₃₋₁₀-Cycloalkyl-C₁₋₆alkyl, gegebenenfalls
 substituiertes Phenyl-C₁₋₆-alkyl oder gegebenenfalls
 substituiertes Phenyl-C₂₋₆-alkenyl und

R² C₁₋₈-Alkyl, C₁₋₆-Halogenalkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₃₋₁₀-
 Cycloalkyl, C₃₋₁₀-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, gegeben-
 falls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls sub-
 stituiertes Phenyl-C₁₋₆-alkyl oder gegebenenfalls
 substituiertes Phenyl-C₂₋₆-alkenyl

oder R¹ und R² gemeinsam einen Lactamring mit 5 bis 7
 Ringatomen,

- 2 -
52

mit der Maßgabe, daß dann,

- a) wenn Z -NR- darstellt, die Acylaminogruppe in der 3-Stellung des Heteroarylkerns substituiert ist, R^1 C_{1-4} -Alkyl bedeutet und R^2 C_{1-3} -Alkyl oder Phenyl bedeutet, die 4-Stellung des Heteroarylkerns nicht durch eine C_{2-4} -Acylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Benzoylgruppe, C_{2-5} -Alkoxycarbonylgruppe, Carboxylgruppe oder Carbamoylgruppe substituiert sein kann,
- b) wenn Z -S- darstellt,
- (i) der Heteroarylkern nicht durch eine Ester-, Amid-, Carboxyl- oder Acylgruppe substituiert sein kann,
 - (ii) wenn der Heteroarylkern unsubstituiert ist, R^2 nicht Methyl sein kann, wenn R^1 Methyl, Äthyl oder Benzyl bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) ein Acylderivat der allgemeinen Formel alkyliert



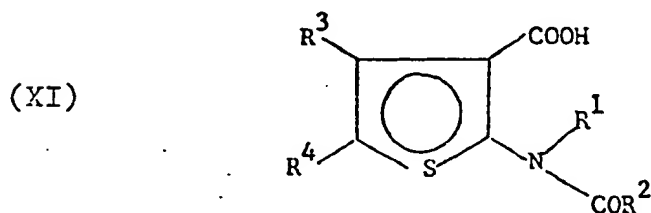
worin Ar und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

- b) eine Verbindung der allgemeinen Formel acyliert



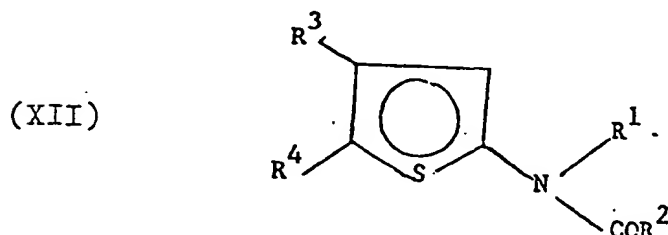
worin Ar und R^1 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

- c) die entsprechende Säure der allgemeinen Formel decarboxyliert



worin R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen haben und R^3 und R^4 unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Hydroxyalkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{3-6} -Acyloxyalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl bedeuten,

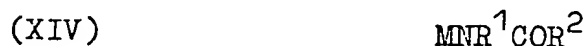
unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel



d) eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin Y eine austretende (abspaltbare) Gruppe bedeutet und Ar die oben angegebenen Bedeutungen hat, mit einem Derivat der allgemeinen Formel umgesetzt



worin M ein Metall der Gruppe IA oder IIA des Periodischen Systems der Elemente bedeutet und R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder

e) eine Verbindung der allgemeinen Formel cyclisiert



worin Ar die oben angegebenen Bedeutungen hat und W $-CO(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCOQ'$ oder Cyclopropylcarbonyl bedeutet, wobei n eine ganze Zahl von 3 bis 5, Q eine austretende (abspaltbare) Gruppe und Q' eine Gruppe, welche die be-

nachbarte Carbonylgruppe für nukleophilen Angriff aktiviert, oder $-OR^8$ darstellen, worin R^8 Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl bedeutet, unter Bildung einer Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel I, worin R^1 und R^2 einen Lactamring mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeuten.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der in Anspruch 1 angegebenen allgemeinen Formel I herstellt, worin R^1 C_{1-7} -Alkyl, C_{3-6} -Alkenyl, C_{3-6} -Alkinyl oder gegebenenfalls durch Halogen oder Nitro substituiertes Benzyl, R^2 C_{1-7} -Alkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl, Phenyl oder Benzyl bedeuten und worin der Heteroarylkern Ar unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist durch C_{1-4} -Alkyl oder Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl oder C_{1-3} -Alkoxy substituiert ist und worin dann, wenn Z -NR- bedeutet, R C_{1-4} -Alkyl darstellt.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Acylaminogruppe $-NR^1COR^2$ in der 2- oder 3-Stellung des Heteroarylkerns und der einzige Substituent in der 5-Stellung des Heteroarylkerns vorhanden sind.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der in Anspruch 1 angegebenen allgemeinen Formel I herstellt, worin Ar einen Furan- oder Thiophenkern bzw. -ring bedeutet.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Furan- oder Thiophenkern (-ring) unsubstituiert ist oder in der 5-Stellung durch C_{1-4} -Alkyl oder Phenyl substituiert ist und daß R^2 C_{1-7} -Alkyl, C_{3-5} -Cycloalkyl oder Phenyl bedeutet.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der in Anspruch 1 angegebenen allgemeinen Formel I herstellt, worin Ar einen Pyrrolkern, in dem R C₁₋₄-Alkyl darstellt, R¹ C₁₋₇-Alkyl, C₃₋₆-Alkenyl oder gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Benzyl, R² C₁₋₄-Alkyl bedeuten und worin der Pyrrolkern, abgesehen von den Substituenten R und -NR¹COR² unsubstituiert ist.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ C₂₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Alkenyl oder gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Benzyl bedeutet.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der in Anspruch 1 angegebenen allgemeinen Formel I herstellt, worin R¹ C₃₋₆-Alkyl, C₃₋₄-Alkenyl oder Benzyl, R² C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₅-Cycloalkyl oder Phenyl bedeutet und worin der Heteroarylkern, abgesehen von dem -NR¹COR²-Substituenten, unsubstituiert oder durch Methyl oder Phenyl einfach substituiert ist und worin dann, wenn Z -NR- bedeutet, R C₁₋₄-Alkyl darstellt.

9. Verbindung, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



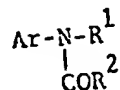
worin Ar und R² die in den Ansprüchen 1. bis 8 angegebenen Bedeutungen haben, jedoch mit der Maßgabe, daß

- a) Ar kein Thiophenkern bzw. -ring sein kann und
- b) R² nicht Methyl bedeutet, wenn Ar 3-N-Methylpyrrolyl darstellt.

- 6 -
56

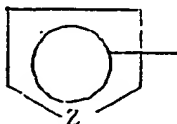
10. Heteroarylverbindung, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel

(I)



worin bedeuten:

Ar einen gegebenenfalls substituierten Heteroarylkern der Formel



(II)

worin Z ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel $-\text{NR}-$ darstellt, worin R Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{1-4} -alkyl bedeutet,

R^1 C_{1-10} -Alkyl, C_{3-6} -Alkenyl, C_{3-6} -Alkynyl, C_{2-6} -Alkoxyalkyl, C_{2-6} -Carboxyalkyl, C_{1-6} -Halogenalkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{1-6} -alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{2-6} -alkenyl und

R^2 C_{1-8} -Alkyl, C_{1-6} -Halogenalkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{3-10} -Cycloalkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{1-6} -alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{2-6} -alkenyl

oder R^1 und R^2 gemeinsam einen Lactamring mit 5 bis 7 Ringatomen,

mit der Maßgabe, daß dann,

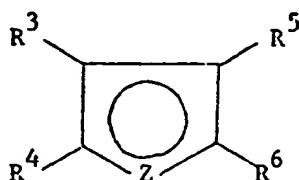
a) wenn Z $-\text{NR}-$ bedeutet, die Acylaminogruppe in der 3-Stellung des Heteroarylkerns substituiert ist, R^1 C_{1-4} -Alkyl und R^2 C_{1-3} -Alkyl oder Phenyl bedeuten, die 4-Stellung des Heteroarylkerns nicht durch eine C_{2-4} -Acylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Benzoylgruppe, C_{2-5} -Alkoxy-carbonylgruppe, Carboxylgruppe oder Carbamoylgruppe substituiert sein kann, und

b) wenn Z -S- bedeutet,

- (i) der Heteroarylkern nicht durch eine Ester-, Amid-, Carboxyl- oder Acylgruppe substituiert sein kann,
- (ii) wenn der Heteroarylkern unsubstituiert ist, R^2 nicht Methyl sein kann, wenn R^1 Methyl, Äthyl oder Benzyl darstellt.

11. Verbindung nach Anspruch 10, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel

(VI)



worin bedeuten:

einer der Reste R^5 und R^6 $-NR^1COR^2$ und der andere Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Hydroxyalkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{3-6} -Acyloxyalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl, wobei R^1 C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Alkenyl, C_{2-6} -Alkoxyalkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{1-6} -alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{2-6} -alkenyl und R^2 C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Halogenalkyl, C_{3-6} -Alkenyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{1-6} -alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{3-6} -alkenyl oder R^1 und R^2 gemeinsam einen Lactamring mit 5 oder 6 Ringatomen darstellen, und

R^3 und R^4 unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Hydroxyalkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{3-6} -

Acyloxyalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl und
worin Z die in Anspruch 10 angegebenen Bedeutungen hat.

12. Verbindung nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 C_{1-7} -Alkyl, C_{3-6} -Alkenyl, C_{3-6} -Alkynyl oder gegebenenfalls durch Halogen oder Nitro substituiertes Benzyl, R^2 C_{1-7} -Alkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl, Phenyl oder Benzyl bedeuten, der Heteroarylkern Ar unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist durch C_{1-4} -Alkyl oder Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl oder C_{1-3} -Alkoxy substituiert ist, und daß dann, wenn Z -NR- bedeutet, R C_{1-4} -Alkyl darstellt.

13. Verbindung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Acylaminogruppe $-NR^1COR^2$ in der 2- oder 3-Stellung des Heteroarylkerns und der einzige Substituent in der 5-Stellung des Heteroarylkerns vorhanden sind.

14. Verbindung nach einem der Ansprüche 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß Ar einen Furan- oder Thiophenkern bzw. -Ring bedeutet.

15. Verbindung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Furan- oder Thiophenkern bzw. -ring unsubstituiert ist oder in der 5-Stellung durch C_{1-4} -Alkyl oder Phenyl substituiert ist und daß R^2 C_{1-7} -Alkyl, C_{3-5} -Cycloalkyl oder Phenyl bedeutet.

16. Verbindung nach einem der Ansprüche 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß Ar einen Pyrrolkern bzw. -ring, indem R $-C_{1-4}$ -Alkyl darstellt, R^1 C_{1-7} -Alkyl, C_{3-6} -Alkenyl oder gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Benzyl und R^2 C_{1-4} -Alkyl bedeuten und worin der

Pyrrolkern bzw. -ring, abgesehen von den Substituenten R und $-NR^1COR^2$, unsubstituiert ist.

17. Verbindung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 C_{2-6} -Alkyl, C_{3-6} -Alkenyl oder gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Benzyl bedeutet.

18. Verbindung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 C_{3-6} -Alkyl, C_{3-4} -Alkenyl oder Benzyl, R^2 C_{1-4} -Alkyl, C_{3-5} -Cycloalkyl oder Phenyl bedeuten, daß der Heteroaryl-kern, abgesehen von dem Substituenten $-NR^1COR^2$, unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist durch Methyl oder Phenyl und worin dann, wenn Z $-NR-$ bedeutet, R C_{1-4} -Alkyl darstellt.

19. N-(n-Butyl)-N-(fur-2-yl)-acetamid.

20. N-Methyl-N-(5-methyl-fur-2-yl)-cyclopentancarboxamid.

21. N-Hexyl-N-(5-methyl-fur-2-yl)-cyclopentancarboxamid.

22. N-n-Butyl-N-(5-phenyl-fur-2-yl)-2-methylpropanamid.

23. N-Allyl-N-(5-methyl-2-thienyl)-cyclopropylcarboxamid.

24. N-(p-Brombenzyl)-N-(5-methyl-2-thienyl)-cyclopropyl-carboxamid.

25. N-Hexyl-2-methyl-N-(1-methylpyrrol-3-yl)-propanamid.

26. N-(1-Methylpyrrol-3-yl)-N-(phenylmethyl)-acetamid.

27. N-Butyl-N-(5-phenyl-2-thienyl)-benzamid.

28. N-Methyl-N-(5-phenyl-2-thienyl)-benzamid.

29. N-Methyl-N-(fur-3-yl)-heptanamid.

30. Pharmazeutisches Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß es als Wirkstoff mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 10 bis 29, gegebenenfalls in Kombination mit einem dafür geeigneten, pharmazeutisch verträglichen Träger- oder Hilfsstoff, enthält.

- . -

609852/1095

THIS PAGE BLANK (USPTO)